

症 例 報 告

臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫の 1 例

藤井志朗¹⁾, 大浦雅博¹⁾, 曾我部公子¹⁾, 高橋真美子¹⁾, 原田武志¹⁾,
中村信元¹⁾, 賀川久美子¹⁾, 安倍正博¹⁾, 井上雄介²⁾, 池亀彰茂²⁾,
三木浩和³⁾

¹⁾徳島大学病院血液内科

²⁾徳島大学病院医療技術部臨床検査技術部門

³⁾徳島大学病院輸血細胞治療部

(令和元年10月8日受付) (令和元年10月20日受理)

臍帯血は、HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができる。今回、臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL) を経験したので報告する。【症例】33歳、女性。肝脾腫、末梢血および骨髓検査で HSTL と診断した。化学療法に抵抗性であり、血縁および骨髓バンクに至適ドナーが得られないため、臍帯血移植を選択した。前処置は Flu 180mg/m², Bu 12.8mg/kg, Mel 80mg/m²を、移植片対宿主病 (GVHD) 予防には Tac, MMF を選択、HCT-CI は 0 点であった。day22 に白血球生着、grade II の急性 GVHD (皮膚、消化管) がみられたが、ステロイド外用や内科的治療で改善した。移植 2 年後も寛解を維持している。【考察】HSTL は化学療法に抵抗性であることが多いが、同種造血幹細胞移植の有効性が期待される。本症例では、臍帯血を用い至適な時期に移植をしたことが治療効果につながった可能性がある。至適ドナーが得られない場合には、臍帯血移植が有効な選択肢となりうる。

非血縁者間臍帯血移植 (Cord Blood Transplantation; CBT) は当初は小児科領域で開発された移植であり、臍帯血バンクを介した非血縁者間臍帯血移植は1997年に開始され、年々増加している。近年は年間1,300件を超える臍帯血移植が行われており、本邦での臍帯血移植件数は世界有数となっている¹⁾。臍帯血は患者体重当たりの細胞数が少ないため、欧米では小児科領域での移植に

使われることが多く、成人には2ユニットを同時に輸注することも多い^{2,3)}。本邦では、欧米に比し患者体重が低いいため、成人でも1ユニットで移植できる。また、臍帯血は2抗原程度の HLA 不適合が存在しても移植片対宿主病 (Graft versus Host Disease; GVHD) が比較的軽度であるため、HLA 適合骨髓移植の代替ドナーとなりうる。細胞数や HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができるという大きな利点がある。

再発難治性成熟 T 細胞リンパ腫に対する移植については、その希少性から大規模無作為化試験で検証されたエビデンスはほとんどない。救済化学療法に抵抗性の場合、自家移植の治療成績は不良であるが⁴⁾、他に有効な治療がない治療抵抗性症例に対しては、同種移植が選択されることが多い⁵⁾。今回、臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL) を経験したので報告する。

症 例

患者: 33歳、女性

主訴: 発熱、腹痛

現病歴: 20XX 年 1 月、約 1 ヶ月前から自覚する腹部膨満感を主訴に近医を受診、支持療法で軽快したが、1 週間後から夜間に 38℃ 台の発熱、上腹部痛を認めるようになった。再受診した際の血液検査で異常リンパ球を指摘され、当科に紹介された。CT で肝脾腫を認めるものの、

他に有意な所見を認めず、末梢血および骨髓検査における細胞表面形質からHSTLと診断した。初回治療にCHOP療法を選択したが、一時的な効果しか得られなかった。CHASE療法、ESHAP療法に変更するも効果は限定的であることから同種移植の方針とした。また、血縁および骨髓バンクに至適ドナーが得られず、臍帯血を選択した。

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活像：喫煙：20本/日×12年、飲酒：機会飲酒、職業：事務職

初診時現症：意識清明、体温 37.0℃、血圧 84/50mmHg、脈拍 82/min、SpO₂ 99%（室内気）、結膜 黄疸・貧血なし、呼吸音 清、心音 純、腹部 軟、左側腹部に軽度の圧痛、肝を右肋骨弓下5横指、脾を左肋骨弓下8横指触知、表在リンパ節 触知しない、下腿浮腫なし

検査所見：血液一般検査では、WBC 18800/ μ Lと増加、好塩基性の細胞質で核小体を伴う異常リンパ球を20.5%認め、正球性貧血、血小板減少も認めた。LDH 879U/L、可溶性IL-2受容体 675U/mLであった(図1)。胸腹部CTでは、肝脾腫を認めるものの、有意なリンパ節腫大はなし(図2A、図2B)。骨髓検査ではMPO陰性、PAS陰性、Est弱陽性、ACP顆粒状に陽性を示す異常リンパ球を35.2%認めた。異常リンパ球の細胞表面形質はCD2、

CD3、CD7、CD16、CD45RO、CD56、TCR- $\gamma\delta$ 陽性、CD19、CD25、CD30、CD79a陰性、CD13、CD33、MPO陰性であり、 $\gamma\delta$ T細胞由来と考えられた(図3、表1)。理学所見、画像所見を併せてHSTLと診断した。

移植情報：幹細胞 臍帯血、総細胞数 14.7×10^8 cells (3.47×10^7 /kg)、CD34陽性細胞数 2.49×10^6 cells (0.59×10^5 /kg)、生細胞率 98%、前処置 Fludarabine (Flu) 30mg/ $m^2 \times 6$ days, Busulfan (Bu) 3.2mg/kg $\times 4$ days, Melphalan (Mel) 40mg/ $m^2 \times 2$ days、G-CSF Filgrastim 300 μ g/ m^2 /day (div, day5～)、GVHD 予防 Tacrolimus (Tac) + mycophenolate mofetil (MMF)、HCT-CI 0点（アントラサイクリン系薬剤による心機能障害と思われる拡張障害を認めた。）

臨床経過(図4)：前処置関連毒性として、grade 3の口腔粘膜障害、grade 2の下痢がみられたが内科的治療で改善した。day5からG-CSFを開始、好中球減少期に発熱性好中球減少症を発症した。抗菌薬、抗真菌薬投与で増悪なく経過、day22に白血球生着を確認、好中球回復とともに改善した。骨髓中のキメリズム解析はday67に100%ドナー型となり、その後も維持している。急性移植片対宿主病(aGVHD)はgrade II（皮膚 stage1-2、消化管 stage1）程度みられたが、腫瘍の状態を鑑みて

血液一般		生化学		凝固検査		
Hb	10.6 g/dL	AST	96 U/L	PT	14.4 sec	
RBC	339×10 ⁴ /μL	ALT	71 U/L	PT-INR	1.20	
Ht	30.4 %	LDH	879 U/L	APTT	40.3 sec	
WBC	18800 /μL	ALP	1260 U/L	Fib	385 mg/dL	
Blast	0.0 %	γ-GTP	319 U/L	FDP	7 μg/mL	
Promyelo	0.0 %	T-Bil	1.9 mg/dL	免疫		
Myelo	1.0 %	TP	7.0 g/dL			
Meta	0.5 %	Alb	3.2 g/dL		CRP	1.0 mg/dL
Band	1.0 %	BUN	6 mg/dL		IgG	1771 mg/dL
Seg	58.0 %	Cre	0.52 mg/dL	IgA	203 mg/dL	
Eosino	0.5 %	UA	5.3 mg/dL	IgM	290 mg/dL	
Baso	0.0 %	Na	140 mmol/L	β 2 MG	2.43 mg/dL	
Mono	9.0 %	K	4.0 mmol/L	感染症		
Lymph	9.5 %	PPG	96 mg/dL			
Ab-lymph	20.5 %	Fe	41 μg/dL		HTLV-1	(-)
Plt	6.6×10 ⁴ /μL	UIBC	277 μg/dL		HIV Ag/Ab	(-)
		Ferritin	59 ng/mL		EBVCA-IgG	160 倍
		FT 4	0.92 ng/dL		EBVCA-IgM	<10 倍
		TSH	0.88 μU/mL		EBEA-IgG	20 倍
				EBNA	40 倍	
		腫瘍マーカー				
		sIL-2R	675 U/mL			

図1 初診時血液検査

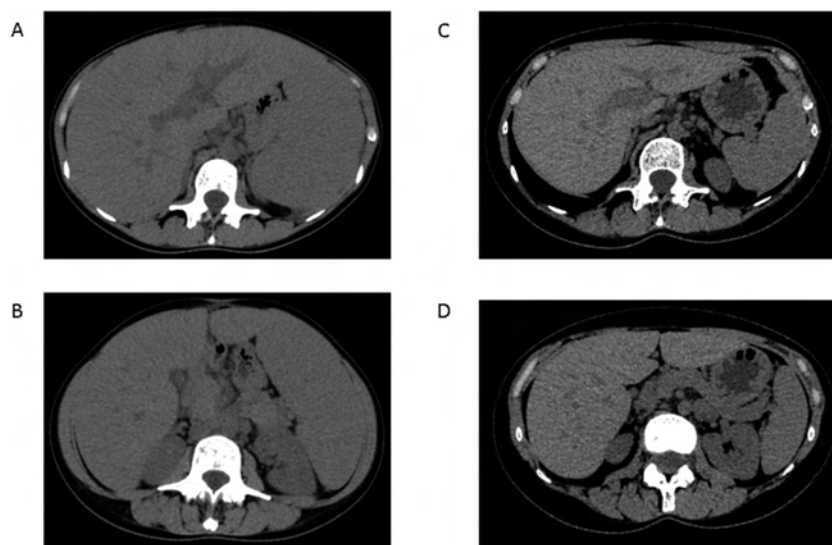


図2 A, B；腹部単純 CT（初診時）。有意なリンパ節腫大は認められなかったが、著明な肝脾腫を認めた。
C, D；腹部単純 CT（移植2年後）。肝脾腫は著明に改善している。

ステロイド外用などの対症療法で改善した。BK ウイルスによる出血性膀胱炎もみられたが、利尿で改善した。aGVHD も落ち着いていたため免疫抑制薬の調整を行い day78 に退院した。移植 1 年後の FDG-PET/CT では軽度の肝脾腫残存を認めるものの、FDG の有意な集積はなかった。移植 2 年後まで再燃なく寛解を維持している（図 2C, 図 2D）。

考 察

HSTL は全 T 細胞性リンパ腫の 3 % 以下と極めてまれな疾患である。青年期から若年成人男性に多いとされるが、本邦ではしばしば 20～30 歳代の若い女性の発症が認められる。症例の 20 % で背景に長期免疫不全を伴っており、臓器移植後や Crohn 病への azathioprine, infliximab 治療後に発症した報告もある⁶⁾。初発症状は、発熱、筋肉痛、体重減少、出血傾向、黄疸などで、肝脾腫が著明（脾腫はほぼ 100 %、肝腫大は 80 %）で肝機能障害も高度なことが多い。また、骨髓浸潤を有することが多く、極めてアグレッシブな経過をたどる。腫瘍細胞は細胞傷害性 T 細胞に由来し（通常 $\gamma\delta$ T 型）、骨髓へ浸潤することもあり、診断時には通常リンパ節腫脹がなく、急性白血病との鑑別が困難となることがある。予後は、急激な経過をとり不良で生存中央値は 1～2 年とされている⁷⁾。一般的には末梢性 T 細胞リンパ腫に準じた治療が行われ、CHOP 療法や hyperCVAD 療法などが試みられるが効

果は限定的で化学療法のみでは高率に再発する。造血幹細胞移植を行わずに化学療法のみで治療した場合、5 年生存率は 10 % に満たないと報告されている^{8,9)}。治療強度を高めた自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や同種移植を行うことで治療成績が改善すると報告されている。単施設の後方視的解析で強力な導入化学療法後に自家移植を施行した 14 例の報告で 7 例の生存が得られている（追跡期間中央値：66 ヶ月）ことから、初回奏効例では自家移植も選択肢となりうる。本邦の造血細胞移植ガイドラインでも、移植を考慮しても良いが、そのエビデンスレベルは低いとされている。寛解期における同種造血幹細胞移植の場合、3 年無増悪生存率、3 年全生存率は、42 %、56 % という報告もあり¹⁰⁾、同治療の有効性が期待される。本症例においても、初回治療から化学療法抵抗性であり、同種移植を選択した。

臍帯血は、HLA 適合骨髓移植の代替ドナーとして位置づけられることが多いが、HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができる。2000～2005 年に行われた非血縁者間臍帯血移植と HLA-A, B, C, DRB1 アリル適合非血縁者間骨髓移植の比較では、急性骨髄性白血病では骨髓移植が上回ったものの、急性リンパ性白血病では有意差がなかった¹¹⁾。

移植前処置には、Cyclophosphamide；CY 120mg/kg と Total Body Irradiation；TBI 12Gy が多く用いられてきたが、その毒性を危惧し、高齢者や臓器障害のある患者

表 1

抗原	CD1a	CD2	sCD3	cyCD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD10	CD11c
陽性率 (%)	—	+	+	+	—	—	+	+	—	+
	0.0	98.4	97.9	85.9	1.2	1.7	97.9	43.8	1.2	35.2
抗原	CD13	CD14	CD16	CD19	CD20	CD22	CD25	CD30	CD33	CD34
陽性率 (%)	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
	3.8	9.2	99.9	4.4	1.8	0.1	1.0	0.1	3.8	0.6
抗原	CD41	CD45RA	CD45RO	CD56	CD79a	CD103	CD117	HLA-DR	MPO	TCR-γδ
陽性率 (%)	—	—	+	+	—	—	—	—	—	+
	0.4	12.9	61.0	66.5	1.2	0.0	0.1	15.8	4.3	89.9

初診時細胞表面・細胞質内抗原（骨髓）

s; surface, cy; cytoplasmic, +; 陽性率 \geq 20%, —; 陽性率 $<$ 20%

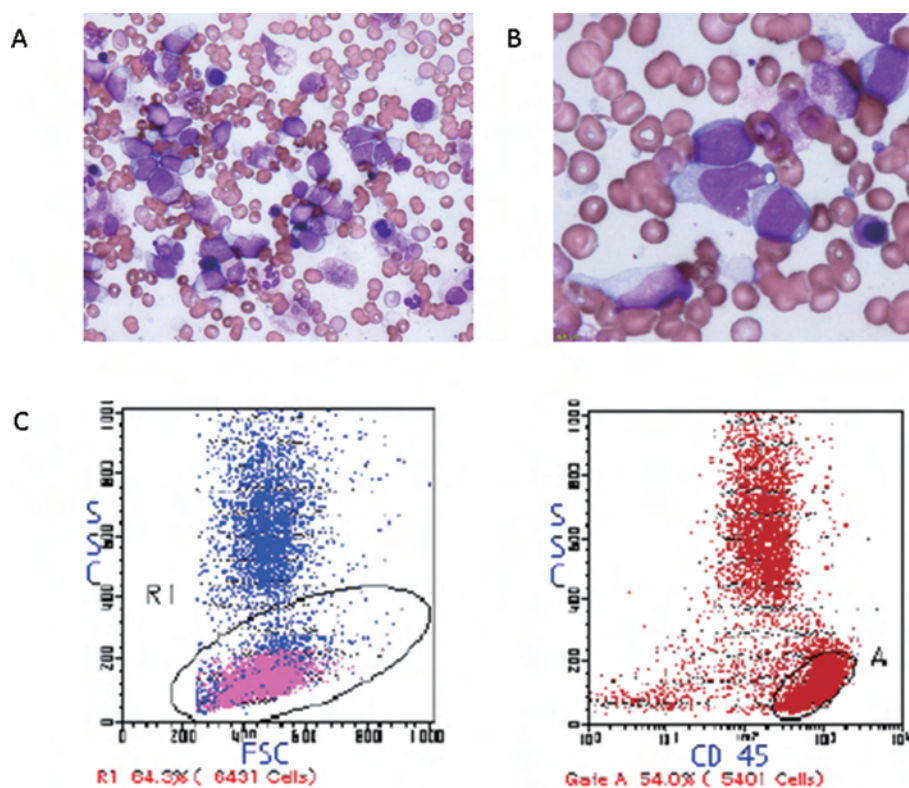


図3 初診時骨髓検査

A: 骨髓, Wright-Giemsa 染色40倍

B: 骨髓, Wright-Giemsa 染色1000倍

C: 骨髓, SS/FSC および SS/CD45ゲーティング

には治療強度を落とした前処置が用いられることがある。Flu, BU と Mel を用いた前処置は、再発難治性や臓器障害を伴う急性骨髄性白血病や骨髓異形成症候群に対する臍帯血移植に用いられ、良好な成績を得ている¹²⁾。

本症例では、血縁、骨髓バンクに至適ドナーが得られず、病状も非寛解であったため、早急に準備が整う臍帯血移植を選択した。リンパ系腫瘍に対するこの前処置を

用いた臍帯血移植の効果については報告がないが、本症例では心筋障害に配慮してこれを選択し、非常に効果的で長期生存が得られている。したがって、治療抵抗性HSTLに対して造血幹細胞移植を行う際に良好なドナーが得られない場合には、臍帯血移植が有効な選択肢となりうる。

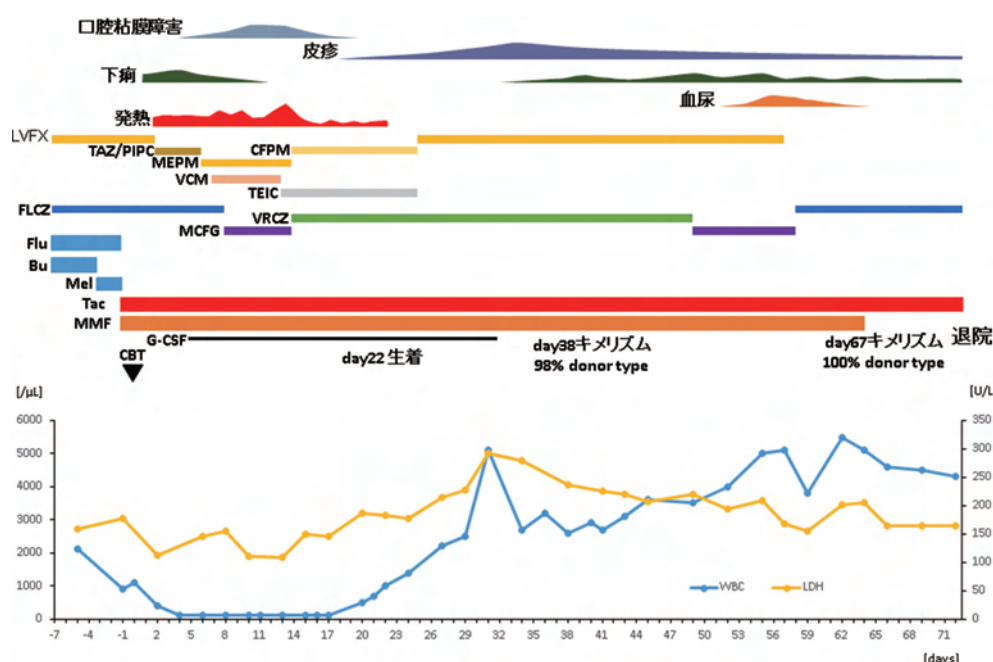


図4 臨床経過

Flu ; Fludarabine, BU ; Busulfan, Mel ; Melphalan, Tac ; Tacrolimus, MMF ; mycophenolate mofetil

著者の利益相反開示：本報告に関連する開示すべき利益相反はない

文 献

- 1) 日本造血幹細胞移植データセンター. <http://www.jdchct.or.jp/>
- 2) Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., *et al.*: Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.*, **52**(6) : 811-817, 2017
- 3) Brunstein, C. G., Gutman, J. A., Weisdorf, D. J., Woolfrey, A. E., *et al.*: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood.*, **116**(22) : 4693-9, 2010
- 4) Chen, A. I., McMillan, A., Negrin, R. S., Sandra, J., *et al.*: Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **14**(7) : 741-7, 2008
- 5) Kharfan-Dabaja, M. A., Kumar, A., Ayala, E., Hamadani, M., *et al.*: Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **23**(11) : 1826-1838, 2017
- 6) Beigel, F., Jürgens, M., Tillack, C., Subklewe, M., *et al.*: Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, **6**(7) : 433-6, 2009
- 7) Falchook, G. S., Vega, F., Dang, N. H., Samaniego, F., *et al.*: Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol.*, **20**(6) : 1080-5, 2009
- 8) Rashidi, A., Lee, M. E., Fisher, S. I.: Hepatosplenic $\alpha\beta$ T-cell lymphoma associated with azathioprine therapy. *Int J Hematol.*, **95**(5) : 592-4, 2012
- 9) Foppoli, M., Ferreri, A. J.: Gamma-delta t-cell lymphomas. *Eur J Haematol.*, **94**(3) : 206-18, 2015
- 10) Rashidi, A., Cashen, A. F.: Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J.*, **5** : 5 : e318, 2015
- 11) Atsuta, Y., Suzuki, R., Nagamura-Inoue, T., Taniguchi,

- S., *et al.*: Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood.*, 113(8) : 1631-8, 2009
- 12) Yamamoto, H., Uchida, N., Yuasa, M., Kageyama, K., *et al.*: A Novel Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen Using Full-Dose Busulfan, Fludarabine, and Melphalan for Single Cord Blood Transplantation Provides Durable Engraftment and Remission in Nonremission Myeloid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 22(10) : 1844-1850, 2016

Successful cord blood cell transplantation in a patient with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma

Shiro Fujii¹⁾, Masahiro Oura¹⁾, Kimiko Sogabe¹⁾, Mamiko Takahashi¹⁾, Takeshi Harada¹⁾, Shingen Nakamura¹⁾, Kumiko Kagawa¹⁾, Masahiro Abe¹⁾, Yusuke Inoue²⁾, Akishige Ikegame²⁾, and Hirokazu Miki³⁾

¹⁾Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Division of Medical Technology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cord blood for transplant is collected from the umbilical cord and donated cord blood is tested, frozen and stored for future use. Cord blood stem cell transplantation (CBT) do not have to be as closely matched as bone marrow or peripheral blood stem cell transplantations, therefore we are able to perform CBT for refractory patients at optimal timing. Here, we report a 33 years old woman with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL) who achieved complete response ; CR after unrelated CBT. She complained of fever and abdominal pain, she was diagnosed with HSTL. She was refractory to several chemotherapy regimens, we planned to allogeneic transplantation for her. However, she had no HLA-matched sibling donors and we were not able to find favorable unrelated donors from Japan Marrow Donor Program. Therefore, we decided to perform CBT for her. We used fludarabine (180 mg/m²), busulfan (12.8 mg/kg) and melphalan (80 mg/m²) as conditioning regimens and we chose tacrolimus and MMF for graft versus host disease (GVHD) prophylaxis. On day 22 after transplantation, her neutrophil count engrafted, she suffered from acute GVHD (skin, gastrointestinal tract, grade 2), she was improved by medical treatment. She achieved CR her disease status maintained over two years after CBT. HSTL is often refractory to chemotherapy, the clinical efficacy of hematopoietic stem cell transplantation may be expected. Our case suggests that CBT may be effective and feasible option for refractory HSTL who has no favorable HLA-matched donors.

Key words : Hepatosplenic T-cell lymphoma, refractory, cord blood transplantation